

Observational and epidemiological studies on the effects of solar ultraviolet radiation on immunity and infections

Citation for published version (APA):

Termorshuizen, F. (2004). *Observational and epidemiological studies on the effects of solar ultraviolet radiation on immunity and infections*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. <https://doi.org/10.26481/dis.20040123ft>

Document status and date:

Published: 01/01/2004

DOI:

[10.26481/dis.20040123ft](https://doi.org/10.26481/dis.20040123ft)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9 Summary and general discussion

Introduction

In view of the observations that experimental UVR may have adverse effects on immunity and related resistance to infectious diseases in rodent models and on both antigen-specific and non-specific immune parameters in humans, we investigated whether evidence is present that non-experimental exposure to ambient UVR may be associated with an adverse influence on the protection to infections in human populations. We investigated whether solar exposure is associated with the risk of different classes of skin infections in renal graft recipients, the disease progression in HIV infection, the formation of antibodies following a number of standard vaccinations, and the occurrence of respiratory tract symptoms in young children. In addition, the relation between solar exposure and HPV prevalence was examined, as HPV infection may play an important role in the development of skin cancer, which is known to be strongly associated with lifetime-cumulative exposure to solar UVR. In this chapter, the main results of the previous chapters are described in relation to each other. Furthermore, we will discuss the problems encountered with regard to exposure assessment, measurement of outcome, and interpretation of the results.

Main outcomes and comments

The results from the renal transplant recipients' study indicated an independent association between sunny season and the occurrence of herpes simplex-, herpes zoster-, and *Candida albicans* infections (**Chapter 2**). On the contrary, no effect of the lifetime-cumulative sun exposure on these infections could be established, which is in accordance with the postulated short-term effects of UVR on immunity and infections. Although seasonal differences have to be interpreted with caution, these findings underscore the possibility that sunny season is associated with clinical symptoms in connection with certain infections, and, thus, ambient UVR may have an unfavourable effect on infections in humans. Depressed immune responses in relation to herpes simplex virus and *Candida albicans* have been demonstrated following experimental UVR exposure in humans [1 2 3]. On the other hand, the lowest rate of bacterial infections was found in summer season, which is not in accordance with the postulated short-term UVR-induced immunomodulation. It is not to be expected that all infections will be affected by UVR similarly, given the differences between micro-organisms and the immune responses they elicit in the host. Intracellular viruses and intracellular bacteria (which are a minority among bacterial micro-organisms) stimulate a Th-1 cellular immune response, which is probably the most affected by UVR. The immunosuppressive effects of UVR might not be apparent in the case of a Th-2 cytokine profile, for example in the parasitic infection with *Schistosoma mansoni* [1 4].

On the other hand, a higher rate of bacterial infections was found in patients who reported a higher number of painful sunburns in the past. An independent association between sunburn and infections was also suggested in our children's cohort study on higher respiratory tract symptoms (**Chapter 7**) and in the study on the relationship between sunlight exposure and HPV infection (**Chapter 8**). In the children's cohort study, recent episodes of slight sunburn were reported and probably preceded the symptoms of respiratory tract infections immediately. The mechanisms underlying the possible relationship between sunburn, either as lifetime-cumulative number or as episode immediately preceding outcome, and infections are poorly

understood. Effects of UVR on infections in rodent models were found at sub-erythral doses. In a study by Garssen et al. (2000) in different knockout mice, it was shown that the mechanisms of erythema and UVR-induced immunosuppression are different, and that the sensitivity to erythema is not associated with the sensitivity to UVR-induced immunosuppression (see also **Chapter 1.2**) [5]. Furthermore, it was shown that immunosuppression might be induced in humans with deeply pigmented skin as well [6]. In other studies, it was demonstrated that the UVR waveband dependencies might differ for erythema and indicators of immunosuppression like suppression of DTH response, *cis*-UCA formation, and impaired cytokine production (see also **Chapter 1.2**) [7–9]. In contrast, in the human study of Kelly et al. (2000), a clear association between sensitivity to sunburn and sensitivity to UVR-induced suppression of cellular immune function was established, but exposure with 2 MED resulted in local suppression of CHS in nearly all subjects tested [10]. The results of a study by Jansen et al. (2000) suggested that UVR-induced inflammation (erythema) is required to suppress immune response to a contact sensitizer, either applied locally (ie, at the site of irradiation) or at a distant locus (ie, systemic immunomodulation) in humans (see also **Chapter 1.2**) [11]. Systemic immunosuppression following localized sunburn has been observed before in an experimental study design in humans by Cooper et al. (1992) [12] and Kelly et al. (1998) [13]. Our findings on sunburn from the renal transplant recipients study, the children's cohort study, and the HPV study are remarkable and may be in accordance with in-detail studies that indicate an association between the erythema-inducing and immunomodulatory effects of UVR in humans. Studying the effects of sunburn, either as lifetime-cumulative number or as episode immediately preceding outcome, may be very fruitful from an epidemiological point of view. Sunburn is probably easily remembered when asked for in a self-administered questionnaire and each reported episode of sunburn may be regarded as a strong and valid indication that a biologically effective dose of solar UVR was received. Furthermore, the possible differential effects of sunburn and exposure to solar UVR without inducing erythema on health outcome may be examined, as was done in the children's cohort study (see below, and **Chapter 7**) and in the HPV study (see below, and **Chapter 8**).

In our first study among HIV-infected persons, the exposure to ambient UVR was assessed by means of a 2-years retrospective questionnaire in a small group of HIV-infected homosexual men who participated in the Amsterdam Cohort Study on HIV and AIDS (**Chapter 3**). No significant effects of the two-year cumulative estimate of exposure on immune parameters were found. A small decline in the number of CD4⁺ T cells, the CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio, and the T-cell reactivity after a reported episode of great exposure was suggested, but this was not statistically significant. As the study group was small (n=57) and exposure assessment by means of retrospective questionnaires is probably less precise, we performed a seasonal analysis on immune parameters in a much larger group of HIV-infected homosexual men (n=556) (**Chapter 4**). A small decline in the CD4⁺ T-cell number and CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio during spring and summer was found and this finding itself is in accordance with the hypothesis of depressed cellular immunity in relation with UVR exposure in HIV-infected individuals. However, the T-cell reactivity to monoclonal CD3 antibodies was clearly enhanced during sunny season. This finding is surprising, as it is known that T-cell reactivity is also a sensitive marker of cellular immunity and disease progression in HIV [14]. This finding is the more surprising when realizing that T-cell reactivity was expressed as the percentage of the median response assessed in concurrently running cultures of healthy controls. This indicates

that the T-cell reactivity in summer season was enhanced in HIV-infected persons in comparison with HIV non-infected persons, suggesting a beneficial effect of HIV infection on UVR-induced immunomodulation. Significant lower CD4⁺ and CD8⁺ T-cell numbers in sunny season have been observed in a chronobiological study by Levi et al. (1988), which globally coincides at first sight with our findings [15]. However, the seasonal decline in T-cell numbers in the study by Levi (CD4⁺: a decline of approximately -200 cells/mm³) was much greater than the small decline found by us (CD4⁺: -27 cells/mm³). Probably more important, the seasonal fluctuations in the study by Levi were found in a very small group of healthy HIV non-infected volunteers. We did not find significant seasonal differences in a greater group of healthy HIV non-infected men (n=78). Furthermore, a beneficial effect of sunny season on T-cell populations was reported in the studies of Roberts (1995) [16]. We could not establish a seasonal effect on HIV viral load in our seasonal analysis. Hence, we may conclude that, the observed small seasonal decline in the CD4⁺ T-cell number notwithstanding, ambient UVR exposure does not seem to have great impact on disease progression in HIV infection. In the study by Breuer-McHam et al. (2001), a significant increase in the number of HIV in skin following UVR exposure was established [17]. On the other hand, our and other studies among HIV-infected persons do not indicate detrimental clinical effects of UVR exposure [18-19]. One possible explanation for this discordance is that UVR-induced HIV activation in the skin does not necessarily lead to an increase in plasma HIV. T lymphocytes in the epidermis may be preferentially destroyed by UVR, and, hence, the local viral activation may have no bearings on the clinical course of HIV infection [17-20].

In the seasonal study on vaccination responses, the initial antibody levels to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) were slightly lower, on average, when the hepatitis B immunization procedure was started in summer, i.e. when the first encounter with hepatitis B antigen took place in a season with comparatively high ambient UVR (**Chapter 5**). However, these seasonal differences in anti-HBs early in the immunization procedure were not consistently found when breaking down the anti-HBs titre by calendar year. Probably more important, at the end of the procedure no differences in the mean anti-HBs or the percentage of persons with protective levels against hepatitis B could be established. Furthermore, no effect of season of first vaccination on antibodies to measles and rubella could be established in a cross-sectional study in children aged 2-7 years, who had received their first vaccination at 14 months of age. The slightly lower antibody response in the analysis on hepatitis B vaccination may indicate a subtle effect of UVR on the immune system in the general human population. However, other explanations have to be taken into consideration as well. For example, internal melatonin secretion is enhanced during the winter months due to the shorter day length and melatonin has been described to potentiate the primary immunization [21]. Furthermore, it has been described that stress induced by cold temperature in winter may affect preferentially the suppressor T-cell pathways and as a consequence may be associated with enhanced B-cell function [22]. In a recent study by Sleijffers et al. (2001), no effect of experimental exposure to UVR on antibody formation following hepatitis B vaccination in human volunteers (total body, approximately 1 MED), either shortly after initiation or at later stages of the immunization procedure, could be established [23]. As this study was carried out during winter season, the possible confounding effects of other season-related factors and ambient UVR were ruled out. From our study on seasonal effects on antibody formation, we may conclude that a small and transient seasonal difference on anti-HBs occurs, but that no significant and consistent effect of ambient UVR on immune

responses and related immunoprotection following a vaccination could be established in the general population.

A seasonal difference in the occurrence of respiratory tract symptoms was found in the children's cohort study, which is in accordance with expectation (**Chapter 7**). The lowest prevalence of respiratory tract symptoms was found in July and August, the highest prevalence was found in March/ April (winter months were left out of consideration for this analysis). The association between personal exposure to solar UVR and respiratory symptoms appeared to be in direct line with this seasonal fluctuation. An adverse effect of exposure to solar UVR itself on the occurrence of respiratory tract symptoms could not be detected. Independently of season, a higher personal exposure, as estimated by means of a 6-week retrospective questionnaire, was associated with a lower incidence of respiratory tract symptoms. This season-adjusted beneficial association with exposure to UVR could be established with the independently measured levels of ambient UVR as well. These levels were measured daily during the same months in the centre of the Netherlands. This indicates that limitations in the reporting of the child's outdoor exposure by the parents in the 6-week retrospective questionnaire and resulting bias in the ranking of the children with respect to their personal outdoor exposure or the possibility that the individual exposure to UVR is influenced by the presence of symptoms did not explain the found relationship (**Chapter 6**). Whether the found inverse association, which was in contradiction with our hypothesis of UVR-induced immunosuppression, may indicate a beneficial health effect of solar UVR remains to be established.

In contrast, an unfavourable association with sunburn was found. The reporting of (slight) sunburn was independently of season and personal exposure itself statistically significantly associated with symptoms of runny ear. A trend towards a higher prevalence of symptoms of coughing and runny nose with the reporting of slight sunburn was found as well, but did not reach the level of statistical significance. This result suggests that exposure to solar UVR or outdoor behaviour itself may be associated with a beneficial influence, but that at UVR doses causing erythema the beneficial effects will be reversed to their opposite. In a recent study by Kaskel et al. (2001) on skin cancer, it was found that sunburn in childhood is an important risk factor for melanoma. In contrast, outdoor activities in childhood itself were found to be protective for cutaneous melanoma [24]. This study confirms that the effects of sunlight exposure and sunburn on health outcome may be opposite to each other. However, we do not yet know whether the found relationship between outdoor exposure itself and outcome is due to a causal mechanism or to other factors associated with outdoor behaviour. With respect to the induction of skin cancer, we may hypothesize that protective tanning, based on melanogenesis and increased thickness of the epidermis, is the causal mechanism underlying the beneficial effect of outdoor exposure itself [24]. For our study on short-term effects on respiratory tract symptoms, a diminished exposure to micro-organisms that mainly circulate indoors and require intense person-to-person contacts may explain the found inverse association with UVR exposure [25].

Furthermore, the beneficial effects of vitamin D production associated with solar UVR require consideration. Anti-proliferative, anti-cancer and immunological effects of vitamin D have been described [26-30]. Receptors for vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ have been found in immune cells and it has been shown that vitamin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ is able to enhance the IFN- γ -induced Class II MHC restricted antigen presentation to lymphocytes by monocytes [29]. Furthermore, it has been reported that vitamin D-deficient rickets in humans may be associated with recurrent

infections, probably due to impaired capacity of leucocytes to phagocytize [29]. We wonder whether these findings are relevant for the results from our children's cohort study. Solar exposure is probably crucial to maintain active vitamin D₃ serum levels [28 31]. However, exposure to a third or a half MED for three times a week (a number of minutes at noon in the Netherlands in July) may be enough to maintain proper serum levels of both 25OH-vitD₃ and the active metabolite 1,25(OH)₂D₃ [28]. For this reason, the possible beneficial effect of solar exposure on respiratory tract infections in the children's cohort study might have been expected exclusively at the start of sunny season, immediately following the dark and rainy months. However, the beneficial effect on respiratory tract symptoms associated with a higher personal exposure was also found in August and September. Furthermore, the active vitamin 1,25(OH)₂D₃ may be released slowly into the serum and the level of 1,25(OH)₂D₃ does not appear to differ seasonally as much as 25OH-vitamin D₃ does [26]. For this reason, short-term variations in respiratory tract symptoms in association with differences in active vitamin D serum levels due to short-term variations in sunlight exposure are less likely, but this question remains to be settled. We conclude from the children's cohort study that the postulated adverse effects of exposure to UVR on symptoms of respiratory tract infections cannot be detected at sub-erythral doses. In contrast, sunburn may be independently associated with a higher occurrence of respiratory tract symptoms.

In the study on HPV infections, it was found that sunburn in the past, especially at age 13-20 years, was independently associated with a higher prevalence of HPV infection as measured by HPV-DNA positivity (**Chapter 8**). This finding indicates that UVR at doses that cause erythema may have the potential to impair host resistance to HPV, and may promote skin carcinogenesis along an infectious way. However, an inverse (ie, favourable) association between lifetime sun exposure itself and HPV prevalence was also found. This association, which again indicates the presence of favourable effects associated with sunlight exposure, probably at sub-erythral doses, could be established with statistical significance among controls (n=325). The same tendency was found with borderline significance in the smaller group of patients with a history of squamous cell carcinoma (n=155). This association between sunlight and HPV infection was a surprising finding, as lifetime sun exposure and HPV are both associated with the occurrence of non-melanoma skin cancer. For this reason, a positive relationship was hypothesized. Thus, this study on HPV gives further evidence that exposure to solar UVR and UVR-induced sunburn may have opposite effects on the occurrence of infections. For further studies, it may be hypothesized that the relationship between sunburn, especially at young age, and the induction of skin cancer is in part due to the adverse effect of sunburn on the susceptibility to HPV infections.

Conclusions and indications for future research

The results of our observational and epidemiological studies strongly indicate that the relationship between UVR exposure and infections is not simple and straightforward. A clear relationship between herpes simplex recrudescence and solar exposure has been established in humans before and was corroborated in our study on seasonal fluctuations in the occurrence of skin infections in renal graft recipients. However, no unequivocal effects of solar exposure indicative of UVR-induced immunomodulation on disease progression in HIV-infected homosexual men and on antibody responses following a number of standard vaccinations in a sample from the general population

could be established. For respiratory tract symptoms in young children and for the prevalence of HPV infections in adults, an inverse association with sunlight exposure itself was even found. On the other hand, sunburn appeared to be unfavourably associated with bacterial skin infections in the renal transplant study, respiratory tract symptoms in the children's cohort study, and HPV prevalence in the skin cancer study. These findings support the notion that the relationship between solar exposure to UVR and infections is not one-dimensional and that exposure to UVR may have opposite effects. For further studies on the effects of solar UVR exposure on immunity, infections, and skin tumours, it may be important to distinguish between exposure to sunlight itself and sunburn as separate entities. As sunburn appears to be an important risk factor for skin cancer and -as was indicated by our studies- for certain infections as well, further studies on the mechanisms underlying these effects are warranted. Insight into the health impact of UVR-induced skin damage will further elucidate whether these effects have the same immunological mechanisms in common, and this will be helpful to define safety thresholds for human exposure. With regard to the susceptibility to infections, we have no reason at the moment to give an advice for the human population in general against solar UVR exposure at sub-erythral doses. UVR exposure at doses causing sunburn has to be regarded as a danger zone for both the induction of skin cancer and the resistance to infections.

References

1. Norval M, Garssen J, Van Loveren H, El-Ghorr AA. UV-induced changes in the immune response to microbial infections in human subjects and animal models. *J Epidemiol* 1999; 9: S84-S92.
2. O'Dell BL, Jessen T, Becker LE, Jackson RT, Smith EB. Diminished immune response in sun-damaged skin. *Arch Dermatol* 1980; 116: 559-561.
3. Gilmour JW, Vestey JP, Norval M. The effect of UV therapy on immune function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 28-38.
4. Noonan FP, Lewis FA. UVB-induced immune suppression and infection with *Schistosoma mansoni*. *Photochem Photobiol* 1995; 61: 99-105.
5. Garssen J, van Steeg H, De Gruijl FR, De Boer J, Van der Horst GTJ, Van Kranen H, Van Loveren H, Van Dijk M, Fluitman A, Weeda G, Hoeijmakers JHJ. Transcription-coupled and global genome repair differentially influence UV-B-induced acute skin effects and systemic immunosuppression. *J Immunol* 2000; 164: 6199-6205.
6. Vermeer M, Schmieder GJ, Yoshikawa T, Van den Berg JW, Metzman MS, Taylor R, Streilein JW. Effects of ultraviolet B light on cutaneous immune responses of humans with deeply pigmented skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 729-734.
7. El-Ghorr AA, Norval M. The UV waveband dependencies in mice differ for the suppression of contact hypersensitivity, delayed-type hypersensitivity and cis-urocanic acid formation. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 757-762.
8. Gibbs NK, Norval M, Traynor NJ, Crosby JC, Lowe G, Johnson BE. Comparative potency of broad-band and narrow-band phototherapy sources to induce edema, sunburn cells and urocanic acid photoisomerization in hairless mouse skin. *Photochem Photobiol* 1993; 58: 643-647.
9. Jones CD, Guckian M, El-Ghorr AA, Gibbs NK, Norval M. Effects of phototherapy on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells and on systemic antibody responses in patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12: 204-210.
10. Kelly DA, Young AR, McGregor JM, Seed PT, Potten CS, Walker SL. Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity. *J Exp Med* 2000; 191: 561-566.
11. Jansen C, Leszczynski D, Pastila R, Koulou L, Laihia J et al. Immunosuppressive, carcinogenic and metastase-related effects of solar UV radiation. Publications of The Finnish Research Programme on Environmental Health, SYTTY 2000; 1: 241-247.
12. Cooper KD, Oberhelman L, Hamilton TA, Baadsgaard O, Terhune M, LeVee G, Anderson T, Koren H. UV exposure reduces immunization rates and promotes tolerance to epicutaneous antigens in humans: Relationship to dose, CD1a-DR+ epidermal macrophage induction, and Langerhans cell depletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8497-8501.
13. Kelly DA, Walker SL, McGregor JM, Young AR. A single exposure of solar simulated radiation suppresses contact hypersensitivity responses both locally and systemically in humans: quantitative studies with high-frequency ultrasound. *J Photochem Photobiol B: Biology* 1998; 44: 130-142.
14. Roos MT, Miedema F, Koot M, Tersmette M, Schaasberg WP, Coutinho RA, Schellekens PT. T-cell function in vitro is an independent progression marker for AIDS in human immunodeficiency virus-infected asymptomatic subjects. *J Infect Dis* 1995; 171: 531-536.

15. Lévi FA, Canon C, Touitou Y, Reinberg A, Mathé G. Seasonal modulation of the circadian time structure of circulating T and natural killer lymphocyte subsets from healthy subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 407-413.
16. Roberts JE. Visible light induced changes in the immune response through an eye-brain mechanism (photoneuroimmunology). *J Photochem Photobiol B: Biology* 1995; 29: 3-15.
17. Breuer-McHam J, Simpson E, Dougherty I, Bonkobara M, Ariizumi K, Lewis DE, Dawson DB, Duvic M, Cruz PD. Activation of HIV in human skin by ultraviolet B radiation and its inhibition by NF κ B blocking agents. *Photochem. Photobiol* 2001; 74: 805-810.
18. Saah AJ, Horn TD, Hoover DR, Chen C, Whitmore SE, Flynn C, Wesch J, Detels R, Anderson R. Solar ultraviolet radiation exposure does not appear to exacerbate HIV infection in homosexual men. *AIDS* 1997; 11: 1773-1778.
19. Akaraphanth R, Lim HW. HIV, UV and immunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 28-31.
20. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999; 140: 995-1009.
21. Pierpaoli W, Maestroni GJM. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunol letters* 1987; 16: 355-62.
22. MacMurray JP, Barker JP, Armstrong JD, Bozzetti LP, Kuhn IN. Circannual changes in immune function. *Life Sciences* 1983; 32: 2363-2370.
23. Sleijffers A, Garssen J, De Gruijl FR, Boland GJ, Van Hattum J, Van Vloten WA, Van Loveren H. Influence of Ultraviolet B exposure on immune responses following Hepatitis B vaccination in human volunteers. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1144-1150.
24. Kaskel P, Sander S, Kron M, Kind P, Peter RU, Krähn G. Outdoor activities in childhood: a protective factor for cutaneous melanoma? Results of a case-control study in 271 matched pairs. *Br J Dermatol* 2001; 145: 602-609.
25. Koopman L.P., Smit H.A., Heijnen M.L., Wijga A., van Strien R.T., Kerkhof M., Gerritsen J., Brunekreef B., de Jongste J.C., Neijens H.J. Respiratory Infections in Infants: Interaction of Parental Allergy, Day Care, and Siblings: The PIAMA study. *Pediatrics* 2001; 108: 943-948.
26. De Gruijl FR. Health effects from solar UV radiation. *Radiation Protection Dosimetry* 1997; 72: 177-196.
27. Timonen TTT. A hypothesis concerning deficiency of sublight, cold temperature, and influenza epidemics associated with the onset of acute lymphoblastic leukemia in northern Finland. *Ann Hematol* 1999; 78: 408-414.
28. Holick MF. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *The Lancet* 2001; 357: 4-5.
29. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Mol Cel Endocrinol* 1985; 43: 113-122.
30. Müller K, Bendtzen K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 as a natural regulator of human immune function. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1: 68-71.
31. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D deficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659-662.

Samenvatting in het Nederlands

Uit diverse proefdiermodellen en uit experimenteel onderzoek bij mensen is gebleken dat ultraviolette straling (UV), met name de B-fractie (golflengte 280-315nm), de potentie heeft diverse immuunresponsen te onderdrukken. Belangrijk hierbij is dat uit de proefdierstudies is gebleken dat deze UV-geïnduceerde onderdrukking van immuunresponsen kan leiden tot een duidelijk verminderde weerstand tegen zowel tumoren als infecties. Het is bekend dat ook bij mensen overmatige blootstelling aan ultraviolette straling, zoals in zonlicht voorkomt, gezondheidsschade kan veroorzaken. Blootstelling aan zonlicht is een belangrijke risicofactor voor onder andere het ontstaan van bepaalde typen huidkanker. Dat het immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij de bescherming tegen deze tumoren komt aan het licht bij niertransplantatiepatiënten. Door het gebruik van immuunsuppressieve middelen tegen transplantaatafstoting hebben deze patiënten een verhoogde kans op het ontstaan van huidtumoren op zonbeschenen lichaamsdelen. UV zou dan ook huidkanker kunnen veroorzaken door middel van zowel inductie van DNA schade als onderdrukking van de immunologische weerstand. Daarnaast zou de onderdrukking van diverse immuunresponsen door UV ook bij mensen gevolgen kunnen hebben voor de weerstand tegen infecties of op het beloop van een infectie, indien reeds aanwezig. Het is uit ethisch oogpunt niet mogelijk mensen experimenteel met een bepaald micro-organisme te infecteren en vervolgens het effect van zonlicht of artificieel UV op de immunologische weerstand tegen het betreffende micro-organisme te onderzoeken. Om die reden zijn we aangewezen op het extrapoleren van bevindingen uit proefdierstudies naar de mens en op nauwgezette analyse en interpretatie van data uit observationele studies. In dit proefschrift worden een aantal observationeel-epidemiologische studies beschreven die tot doel hadden na te gaan of alledaagse en niet-experimentele blootstelling aan UV in humane populaties geassocieerd is met een verminderde weerstand tegen infecties (**hoofdstuk 1.1**).

In de inleiding worden een aantal experimentele studies van anderen beschreven die nader inzicht verschaffen in de mechanismen van UV-geïnduceerde immuunsuppressie (**hoofdstuk 1.2**). UV-geïnduceerde immuunsuppressie blijkt mede in gang gezet te worden door acute beschadiging van DNA in immunologisch belangrijke cellen in de huid (o.a. keratinocyten en Langerhans cellen). Een voor dit proefschrift belangrijke bevinding bij een van de beschreven proefdierstudies is dat een bepaald defect in de DNA-herstelmechanismen ('nucleotide excision repair') gepaard bleek te gaan met een verhoogde gevoeligheid voor immuunsuppressie, terwijl een defect in een ander deel van de DNA-herstelmechanismen juist weer gepaard bleek te gaan met een verhoogde gevoeligheid voor erytheem (zonverbranding). Verder blijkt dat de golflengte-afhankelijkheid voor erytheem niet overeenkomt met die voor de modulatie van diverse immuunparameters. Erytheem en immuunsuppressie zijn dan ook waarschijnlijk in mechanistische zin onafhankelijke effecten van UV. Dit wordt onderstreept door diverse proefdierstudies die laten zien dat UV, bij een bestralingsdosis die geen erytheem veroorzaakt, in staat is de weerstand tegen diverse infecties te onderdrukken. Het betreft hierbij zowel infecties van de huid (bijvoorbeeld herpes simplex) als infecties die niet met de huid geassocieerd zijn (bijvoorbeeld *Trichinella spiralis*). Echter, er worden ook een aantal humaan-experimentele studies beschreven die laten zien dat de immuunsuppressieve effecten van UV op contactovergevoeligheid in de mens pas aan het licht treden bij doseringen die ook erytheem veroorzaken. Een aantal andere humane studies hebben laten zien dat dit zeker opgaat als het een immunologische respons ver van het

bestraalde stukje huid betreft (de 'systemische' of distante immuunsuppressie) of om de inductie van immunologische tolerantie. In een beschreven extrapolatie studie wordt rekening gehouden met de waarschijnlijkheid dat mensen beduidend minder gevoelig zijn voor de immuunsuppressieve effecten van UV dan de muizen en ratten die in proefdiermodellen gebruikt worden. Het blijkt dan dat UV bij doseringen die relevant zijn voor alledaagse blootstelling aan zonlicht in staat is bij mensen de weerstand tegen infecties te onderdrukken. Omdat zo'n extrapolatie model op een aantal onzekerheden berust, o.a. voor wat betreft het geëigende actiespectrum dat nodig is om te kunnen corrigeren voor verschillen in spectrale samenstelling tussen zonlicht en UV-lampen in het laboratorium, is nader epidemiologisch onderzoek van belang. Uitgaande van de beschreven bevindingen uit humaan en proefdieronderzoek worden vervolgens een aantal hypothesen geformuleerd die als basis dienen voor de beschreven studies uit dit proefschrift (**hoofdstuk 1.3**).

Allereerst veronderstelden we dat de verminderde weerstand tegen infecties door blootstelling aan UV aan het licht treedt met name bij mensen die reeds een verminderd functioneren van hun immuunsysteem hebben. In een cohort niertransplantatie-patiënten, die reeds eerder in een studie naar het effect van zonlicht op het ontstaan van huidkanker geïncubeerd waren, onderzochten we of er een verband was tussen blootstelling aan zonlicht en het voorkomen van huidinfecties in de jaren na de niertransplantatie (**hoofdstuk 2**). Gegevens met betrekking tot gediagnostiseerde huidinfecties werden retrospectief uit de statussen van deze patiënten verzameld. Zowel het verband met een maat voor de levenslang-cumulatieve blootstelling aan zonlicht als het verband met een maat voor de blootstelling op korte termijn werden onderzocht. Een maat voor levenslang-cumulatieve blootstelling werd berekend op basis van gegevens uit een vragenlijst die al was afgenomen bij deze patiënten in het kader van de studie naar huidkanker. Er waren geen gegevens met betrekking tot de zonlichtblootstelling kort voor het moment van de diagnose van een huidinfectie beschikbaar. Om deze reden werd voor deze studie het seizoen van diagnose beschouwd als indicatief voor de blootstelling aan UV rond het moment van de klinisch manifeste infectie. Omdat uit diverse proefdierstudies gebleken is dat de verminderde weerstand tegen infecties direct na blootstelling aan UV kan optreden, werd verwacht dat de maat voor blootstelling aan zonlicht op korte termijn belangrijker is dan de maat voor de lange termijn. De maat voor zonlichtblootstelling op de lange termijn is waarschijnlijk meer van belang als het gaat om het ontstaan van huidkanker, wat een jarenlang proces van opeenhoping van DNA schade en mutaties is. Aan de andere kant, een associatie tussen infecties en een maat voor blootstelling aan zonlicht in het verleden kan niet bij voorbaat uitgesloten worden, omdat UV, ook bij langdurige chronische blootstelling, in staat is immunologische tolerantie (d.w.z. de inductie van antigen-specifieke suppressor T-cellen) te veroorzaken en daarmee dus een blijvend immunologisch effect.

De resultaten lieten zien dat het zonnige seizoen geassocieerd is met het voorkomen van herpes simplex en, alhoewel iets minder duidelijk, met het voorkomen van herpes zoster. Voor deze virale infecties werd geen associatie met de maat voor zonlichtblootstelling op lange termijn gevonden. Acute effecten van UV op het ontstaan van klinisch manifeste herpes simplex infecties zijn reeds eerder beschreven bij mensen, en een seizoensrelatie zoals door ons gevonden zou dan ook goed vanuit wisselingen in blootstelling aan UV uit de omgeving verklaard kunnen worden. Omdat het bij de herpes virussen gaat om infecties die vaak jarenlang (in latente vorm) meegedragen worden, zou het hier met name kunnen gaan om

immuunresponsen die een belangrijke rol spelen bij het onder controle houden van een reeds aanwezige infectie. Verder, UV zou het herpesvirus zelf ook direct of indirect kunnen activeren, naast een effect op de immunologische weerstand. Voor de bacteriële infecties werd geen duidelijke seizoensfluctuatie gevonden. De zomer leek eerder met een verlaagd voorkomen geassocieerd te zijn. Er bleek wel een trendmatig verband te zijn richting een hoger voorkomen met een hogere levenslang-cumulatieve blootstelling aan zonlicht. Verder, en misschien nog belangrijker, gerapporteerde zonverbrandingen in het verleden bleken significant samen te hangen met een verhoogde kans op bacteriële huidinfecties. Een verhoogde kans op infectie in samenhang met zonverbranding werd ook gevonden voor hoge luchtweginfecties (zie hieronder en **hoofdstuk 7**) en humaan papillomavirus (zie hieronder en **hoofdstuk 8**). De bevindingen voor de bacteriële huidinfecties suggereren dat blootstelling aan UV in het verleden van belang kan zijn voor de weerstand tegen bepaalde infecties.

Ten tweede veronderstelden we dat het belang van UV voor immuniteit en infecties met name aan het licht kan treden bij een infectie met een immuunmodulerend virus waarvan bekend is dat het door UV geactiveerd kan raken. In de onderzoeken beschreven in de volgende twee hoofdstukken (**hoofdstuk 3** en **hoofdstuk 4**) werd nagegaan of blootstelling aan zonlicht van invloed is op de ziekteprogressie bij HIV infectie. In hoofdstuk 3 wordt een studie beschreven onder een selectie van HIV-positieve deelnemers van de Amsterdamse Cohort Studie (ACS) onder homoseksuele mannen (GG&GD Amsterdam). Met behulp van een retrospectieve vragenlijst kon de recente zonlichtblootstelling in de voorafgaande twee jaar ingeschat en de relatie met een aantal voor de HIV-ziekteprogressie belangrijke immuunparameters onderzocht worden. Er bleek geen verband te zijn tussen de cumulatieve zonlichtblootstelling over de twee jaar en de achteruitgang in het aantal $CD4^+$ T-cellen, de ratio $CD4^+/CD8^+$ T-cel aantal of de T-cel reactiviteit in dezelfde tijdsperiode. Een trendmatig effect richting lagere waarden van deze immuunparameters volgend op een kortdurende episode van hoge blootstelling (bijvoorbeeld een vakantie periode) werd gesuggereerd, maar bleek niet statistisch significant te zijn.

In de studie beschreven in hoofdstuk 4 werd in het gehele cohort van HIV-positieve homoseksuele mannen van de ACS onderzocht of er een seizoensrelatie was voor de eerder genoemde immuunparameters. Het voordeel van deze seizoensanalyse was dat de data van alle HIV-positieve homoseksuele deelnemers van de ACS vanaf 1984 gebruikt konden worden, omdat er geen ingewikkelde expositiebepaling met behulp van vragenlijstgegevens uitgevoerd werd. Subtiele effecten van UV op immuunparameters zouden door het grotere aantal gegevens gemakkelijker aan het licht kunnen komen. In deze studie bleek dat het zonnige seizoen statistisch significant geassocieerd was met een kleine daling van zowel het aantal $CD4^+$ T-cellen als de ratio $CD4^+/CD8^+$ T-cel aantal, wat goed te verklaren zou zijn door het effect van een hoge blootstelling uit de omgeving in de zomer op de virale replicatie en de cellulaire immuniteit. Echter, de T-cel reactiviteit bleek verhoogd te zijn in het zonnige seizoen. Dit is een opmerkelijke bevinding, omdat deze immuunparameter algemeen wordt beschouwd als een belangrijke maat voor de cellulaire immuniteit en, naast het aantal $CD4^+$ T-cellen, een gevoelige marker voor de ziekteprogressie bij HIV. Er wordt dan ook geconcludeerd dat er geen eenduidig en klinisch belangrijk effect van UV op de ziekteprogressie bij HIV vastgesteld kon worden. Dit is in overeenstemming met enkele andere buitenlandse studies. Dat HIV in de huid onder invloed van UV gereactiveerd kan raken is ook bij mensen aangetoond. Echter, deze locale reactivering heeft waarschijnlijk geen belangrijke systemische gevolgen,

mogelijk omdat geïnfecteerde T-cellen in de epidermis juist ook door UV uitgeschakeld kunnen worden.

Ten derde veronderstelden we dat vaccinaties gegeven in het zonnige seizoen door de hogere blootstelling aan UV in de omgeving met een lagere antistofvorming gepaard zouden kunnen gaan dan vaccinaties gegeven in de winter (**hoofdstuk 5**). Acute effecten van UV op de primaire immuunrespons tegen een antigen, d.w.z. een respons volgend op het eerste contact met een bepaald antigen, zijn bij menselijke vrijwilligers al eerder in de literatuur beschreven. Een vaccinatierespons is belangrijk, omdat het gaat om een immunologische reactie die bedoeld is als bescherming tegen een bepaalde infectie. Bovendien, als de blootstelling aan UV hoog was voorafgaande aan de eerste toediening van het vaccin zou het effect blijvend kunnen zijn. Ook als een eventueel verlaagde respons niet direct een verminderde bescherming zou betekenen tegen de infectie waartegen het vaccin bedoeld was, dan zou de betreffende respons nog wel als een model kunnen dienen voor UV-geïnduceerde immuunmodulatie in het algemeen. Bij de antistofvorming volgend op een vaccinatie zijn tenslotte diverse 'wegen' van het immuunsysteem (zowel cellulaire als humorale) betrokken, wat het mogelijk tot een bijzonder geschikt uitleessysteem voor immunotoxiciteit maakt.

In een studie onder paramedische studenten die een standaard vaccinatieprotocol tegen hepatitis B (HbsAg op 0, 1 maand en 6 maanden) ontvingen, werd een enigszins vertraagde immuunrespons gevonden als het eerste vaccin werd gegeven in een seizoen met hoge zonlichtblootstelling. Echter, aan het eind van het vaccinatieprotocol werd geen verschil gevonden in antistoftiters tussen de deelnemers die het protocol in de zomer waren begonnen en de deelnemer die het protocol in de winter waren begonnen. Uit een andere data bron bleek dat er geen verschil was in antistoftiters tegen mazelen en rubella tussen jonge kinderen die ooit de betreffende vaccinatie (bof-, mazelen-, rubella-vaccin op de leeftijd van 14 maanden) in de zomer en kinderen die ooit deze vaccinatie in de winter hadden gekregen. De conclusie is dan ook dat er weliswaar een voorbijgaand seizoensgebonden verschil in vaccinatie responsen is gevonden, maar geen aanwijzing voor een blijvend effect op de uiteindelijke beschermende antistoftiter na vaccinatie. Echter, diverse andere seizoensgebonden factoren kunnen de resultaten beïnvloeden hebben, zoals daglengte, temperatuur en chronobiologische jaarritmes. Bovendien is het effect van seizoen en de daarmee samenhangende blootstelling aan UV onderzocht op groepsniveau, en is geen rekening gehouden met verschillen in individuele blootstelling of verschillen in individuele gevoeligheid. In de volgende twee hoofdstukken wordt een studie beschreven waarin de individuele blootstelling aan UV werd gemeten en gecorrigeerd werd voor het mogelijk versturende effect van seizoen op de uitkomst (**hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7**).

Ten vierde veronderstelden we dat het effect van zonlicht op de weerstand tegen hoge luchtweginfecties aan het licht zou kunnen treden als in een multivariate analyse gecorrigeerd wordt voor het overbekende effect van seizoen op hoge luchtweginfecties (**hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7**). Hoge luchtweginfecties komen meer voor in de herfst en winter dan in de het zonnige seizoen, waarschijnlijk door het effect van koude en vochtigheid of door de verhoogde kans op persoon-op-persoon transmissie van micro-organismen bij frequent verblijf binnenshuis. Echter, een hoge individuele blootstelling aan UV in het zonnige seizoen zou dan toch nog (subtiel) geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde kans op klachten van de hogere luchtwegen. In een cohort van jonge kinderen onderzochten we het verband tussen de

individueel gemeten blootstelling aan zonlicht op korte termijn en het optreden van verkoudheidsklachten gedurende de zonnige maanden van april tot september. Deze kinderen nemen deel aan een langlopende studie naar determinanten van astma en allergie en worden vanaf de geboorte tot aan de leeftijd van 8 jaar gevolgd met behulp van een jaarlijks terugkerende vragenlijst.

Met behulp van een retrospectieve vragenlijst, die gelijktijdig met de jaarlijks terugkerende vragenlijst werd afgenomen, werd de zonlichtblootstelling gedurende de voorafgaande 6 weken ingeschat (**hoofdstuk 6**). Gevraagd werd aan de ouders van de toenmalig eenjarige kinderen om voor hun kind het aantal uren buiten gedurende de voorafgaande 6 weken te rapporteren, en dit voor verschillende weken in Nederland en in het buitenland, indien van toepassing. Informatie met betrekking tot geografische ligging en tijdstip van het jaar maakte het mogelijk deze uren te 'wegen' voor het effect van breedtegraad en seizoen. Gerapporteerde informatie met betrekking tot kleding en weersomstandigheden gedurende de uren buiten maakte het mogelijk om deze uren ook te wegen voor de effecten van deze factoren op de hoeveelheid ontvangen UV. De berekende blootstelling in de vorm van het aantal gewogen uren werd vergeleken met objectieve UV grondmetingen in het midden van Nederland (RIVM, Bilthoven) gedurende dezelfde 6 weken om een indruk te krijgen van de betrouwbaarheid van de gerapporteerde gegevens.

Een groot deel van de ouders bleek niet in staat te zijn om de vragenlijst compleet in te vullen, waaruit blijkt dat het erg lastig is om zelfs gegevens met betrekking tot blootstelling in het zeer recente verleden te rapporteren. De expositieberekeningen op basis van de wel compleet ingevulde vragenlijsten lieten zien dat het individueel aantal gerapporteerde uren blootstelling zonder enige weging nauw gecorreleerd was met het aantal uren gewogen voor het effect van breedtegraad, seizoen en weersomstandigheden. Echter, deze correlatie werd beduidend zwakker wanneer de uren ook gewogen werden voor het effect van kleding op de hoeveelheid ontvangen UV. Informatie met betrekking tot kleding lijkt dan ook cruciaal te zijn om deelnemers goed in te kunnen delen met betrekking tot de hoeveelheid ontvangen UV die een biologisch effect kan geven. Verder bleek dat vakanties in het buitenland, zonnige weken in Nederland (objectief vastgesteld met de UV-grondmetingen), en de rapportage van (lichte) zonverbranding nauw geassocieerd waren met een hogere UV-blootstelling zoals geschat met behulp van de vragenlijstgegevens. Dit ondersteunt de geschiktheid van de vragenlijst en de beschreven expositieberekening om deelnemers te classificeren met betrekking tot hun recente zonlichtblootstelling.

Vervolgens werd de berekende blootstellingsmaat op individueel niveau gekoppeld aan gerapporteerde gegevens met betrekking tot hoge luchtwegklachten gedurende de afgelopen 4 weken en andere relevante data uit de jaarlijks terugkerende vragenlijst (**hoofdstuk 7**). Zelfs binnen het zonnige seizoen bleek er een duidelijk seizoenseffect te zijn, met het laagste voorkomen van hoesten, loopneus, en oorpijn/loopoor in de maanden juli en augustus. Na correctie voor dit effect van seizoen in een multivariaat logistisch regressie model bleek er een negatief en statistisch significant verband te zijn tussen de berekende maat voor blootstelling aan UV en het voorkomen van deze klachten in ongeveer dezelfde periode. Bij nadere analyses leek dit verband niet verklaard te kunnen worden door de mogelijkheid dat kinderen met klachten ziek binnen blijven en daardoor minder aan zonlicht blootgesteld worden. Echter, onafhankelijk van seizoen en de individuele blootstelling op zich bleek er een positief verband te zijn tussen zonverbranding en genoemde klachten. Voor de klacht 'oorpijn/loopoor' was het verband statistisch significant.

Deze resultaten laten zien dat blootstelling aan UV die met erytheem gepaard gaat een ongunstig effect kan hebben op de weerstand tegen infecties. Echter, bij sub-erythemale doseringen kon geen ongunstig effect van UV op het voorkomen van hoge luchtweginfecties gevonden worden. In de range van sub-erythemale doseringen worden de immuunsuppressieve effecten van UV waarschijnlijk overschaduwd door andere (gunstige) factoren die nauw samenhangen met blootstelling aan zonlicht.

Tenslotte veronderstelden we dat blootstelling aan zonlicht een ongunstig effect heeft op het voorkomen van humaan papillomavirus (HPV) (**hoofdstuk 8**). De levenslang-cumulatieve blootstelling aan zonlicht en zonverbrandingen in het verleden vormen een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van plaveiselcel-carcinoom van de huid. Zowel het schadelijk effect van UV op DNA in cellen van de epidermis als het schadelijk effect van UV op de immunologische weerstand tegen tumoren zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor deze associatie. Daarnaast blijken bepaalde typen van HPV (de zgn. epidermodysplasia verruciformis-geassocieerde typen) frequent aanwezig te zijn bij patiënten met huidkanker en mogelijk dat dit virus causaal betrokken is bij de oncogenese. Omdat UV ook de weerstand tegen infecties kan ondermijnen, veronderstelden we dat, parallel aan de associatie tussen zonlicht en de kans op plaveiselcel-carcinoom, er een positief verband is tussen zonlicht in het verleden en huidig dragerschap van een aantal HPV typen (type 5, 8, 15, 20, 24 en 38). Dit werd onderzocht met behulp van data uit de "Leiden Skin Cancer Study", een patiënt-controle studie waarin determinanten van huidkanker onderzocht worden. De zonlichtblootstelling gedurende het gehele leven en het aantal verbrandingen gedurende verschillende leeftijdsperiodes werden ingeschat met behulp van een *eenmalig afgenomen vragenlijst*.

Pijnlijke verbrandingen, met name op de leeftijd van 13-20 jaar, bleken geassocieerd te zijn met een verhoogde kans op huidig HPV dragerschap. Echter, een hogere levenslang-cumulatieve zonlichtblootstelling bleek daarentegen geassocieerd te zijn met een lagere kans op HPV infectie, zowel bij gezonde controles als bij patiënten met een plaveiselcel-carcinoom in de anamnese. De conclusie is dat het ongunstig verband met zonverbrandingen in het verleden de hypothese ondersteunt dat UV de weerstand tegen HPV infecties kan verminderen en dat UV ook langs deze infectieuze weg de oncogenese kan bevorderen. Echter, de gevonden gunstige associatie tussen de cumulatieve maat voor zonlichtblootstelling en HPV dragerschap contrasteert met de bekende ongunstige associatie tussen de cumulatieve zonlichtblootstelling en de kans op plaveiselcel-carcinoom. De raadselachtig rol van HPV bij het ontstaan van huidkanker wordt hierdoor onderstreept.

Onze observationele en epidemiologische studies hebben laten zien dat het verband tussen alledaagse niet-experimentele blootstelling aan ultraviolette straling in de zon en infecties niet simpel en eenduidig is. Het ongunstig effect van zonlicht op het voorkomen van klinisch manifeste herpes infecties bij mensen was reeds eerder vastgesteld, en dit werd door onze studie onder niertransplantatie-patiënten in de vorm van een seizoensfluctuatie ondersteund. Echter, er werden geen eenduidige en klinisch relevante effecten van zonlichtblootstelling op de ziekteprogressie bij HIV en op de antistofvorming volgend op een aantal standaardvaccinaties in de algemene bevolking gevonden. Voor symptomen die wijzen op hoge luchtweginfecties bij jonge kinderen en voor de prevalentie van HPV bij volwassenen werd zelfs een omgekeerde (d.w.z. gunstige) associatie met zonlicht gevonden. Echter, zonverbranding bleek daarentegen juist weer in ongunstige zin geassocieerd te zijn met bacteriële huid-

infecties in de studie onder niertransplantatie-patiënten, met respiratoire klachten in de studie onder jonge kinderen en met de prevalentie van HPV bij volwassen deelnemers van de studie naar huidkanker. Blootstelling aan zonlicht kan dus met tegengestelde effecten gepaard gaan. Voor verdere studies naar het effect van zonlicht op het immuunsysteem, het ontstaan van tumoren en infecties is het belangrijk om onderscheid te maken tussen blootstelling aan zonlicht op zich en zonverbranding als schadelijk effect. Omdat zonverbranding een belangrijke risicofactor lijkt te zijn voor zowel het ontstaan van huidkanker als bepaalde infecties, is nader onderzoek naar de achterliggende mechanismen en het vaststellen van een veilige range van doseringen van belang. Voor wat betreft de weerstand tegen infecties is er op dit moment geen reden om blootstelling aan zonlicht bij sub-erythemale doseringen af te raden. UV blootstelling die erytheem veroorzaakt moet daarentegen beschouwd worden als een gevarenzone voor zowel het ontstaan van huidkanker als de weerstand tegen bepaalde infecties.